RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

CAPSULES [Pr]VIBRAMYCIN*
capsules d'hyclate de doxycycline USP
doxycycline à 100 mg

COMPRIMÉS PELLICULÉS [Pr]VIBRA-TABS*
comprimés d'hyclate de doxycycline USP
doxycycline à 100 mg

Antibiotique

PFIZER CANADA inc.
17 300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

DATE DE RÉVISION :
6 septembre 2013

N° de contrôle : 166401

* Pfizer Canada inc.

NOM DES MÉDICAMENTS

CAPSULES [Pr]VIBRAMYCIN*
capsules d'hyclate de doxycycline USP
doxycycline à 100 mg

COMPRIMÉS PELLICULÉS [Pr]VIBRA-TABS*
comprimés d'hyclate de doxycycline USP
doxycycline à 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTION

L'hyclate de doxycycline est un antibiotique à large spectre qui agit sur un grand nombre de germes Gram- et Gram+. L'hyclate de doxycycline exerce un effet bactériostatique en inhibant la synthèse des protéines.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS (hyclate de doxycycline) peut être indiqué pour le traitement des infections suivantes :

Pneumonies : pneumonie simple ou double et bronchopneumonie causées par les souches sensibles de *Streptococcus pneumoniæ* et d'autres espèces du genre *Streptococcus*, du genre *Staphylococcus*, de *H. influenzæ* et de *Klebsiella pneumoniæ*.

Autres infections des voies respiratoires : pharyngite, amygdalite, sinusite, otite moyenne et bronchite causées par les souches sensibles de streptocoques bêta-hémolytiques, du genre *Staphylococcus*, de *Streptococcus pneumoniæ* et de *H. influenzæ*.

Infections des voies génito-urinaires : pyélonéphrite, cystite et urétrite causées par les souches sensibles du genre *Klebsiella*, d'*Enterobacter ærogenes*, d'*E. coli*, des genres *Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* et de *Neisseria gonorrhoeæ* (urétrite gonococcique).

Chez des adultes atteints d'urétrite, de cervicite et de vaginite et chez qui la recherche de *Chlamydia trachomatis* ou d'*Ureaplasma urealyticum* (mycoplasme t) avait donné un résultat positif, on n'a obtenu la guérison et l'élimination des micro-organismes qu'à la fin du traitement avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (doxycycline) par la voie ORALE. Une rechute ou une réinfection peut se produire. Le cas échéant, il semble, selon des données qui demeurent incomplètes, que l'administration d'un médicament de rechange puisse produire des effets favorables chez certains malades. Par contre, l'effet d'un tel traitement sur la morbidité à long terme n'a pas été déterminé.

Infections de la peau et des tissus mous : impétigo, furonculose, cellulite, abcès, plaies infectées et panaris superficiel causés par les souches sensibles de *Staphylococcus aureus* et *epidermidis*, du genre *Streptococcus*, d'*E. coli*, du genre *Klebsiella* et d'*Enterobacter ærogenes*.

Infections gastro-intestinales : causées par les souches sensibles des genres *Shigella* et *Salmonella* et d'*E. coli*.

On a observé une résistance aux tétracyclines chez près de 44 % des souches de *Streptococcus pyogenes* et de 74 % des souches de *Streptococcus fæcalis*.

On recommande de faire les cultures et les antibiogrammes appropriés avant d'amorcer un traitement avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et même durant le traitement, si besoin est. On peut cependant envisager la possibilité d'amorcer un traitement avant de connaître les résultats de ces analyses; les résultats obtenus peuvent toutefois entraîner une modification du traitement choisi.

CONTRE-INDICATIONS

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS (hyclate de doxycycline) est contre-indiqué chez les sujets allergiques à ce médicament, à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition ou aux tétracyclines ainsi que chez les malades atteints de myasthénie grave.

MISES EN GARDE

Général

Comme les autres tétracyclines, **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) peut former un complexe calcique stable dans les tissus ostéogènes. Toutefois, in vitro, elle se lie moins facilement au calcium que les autres tétracyclines. Il faut savoir que l'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, au cours de la formation des dents (durant le dernier trimestre de la grossesse, l'allaitement, la période néonatale et la première enfance jusqu'à l'âge de 8 ans), risque d'altérer la teinte des dents de façon permanente (en jaune, gris ou brun). Cette réaction est le plus souvent associée à l'administration prolongée de tétracycline, mais elle est aussi survenue à la suite de traitements de courte durée. On a également rapporté des cas d'hypoplasie de l'émail.

Par conséquent, on déconseille d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** à ces groupes d'âge, sauf quand les autres antibiotiques ne sont pas efficaces ou qu'ils sont contre-indiqués.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène de la doxycycline. Par contre, des signes d'activité cancérogène ont été observés chez le rat dans

le cadre d'études sur des antibiotiques apparentés, soit l'oxytétracycline (tumeurs des surrénales et tumeurs hypophysaires) et la minocycline (tumeurs thyroïdiennes).

En outre, bien qu'aucune étude visant à évaluer la mutagénicité de la doxycycline n'ait été menée, des résultats positifs ont été obtenus in vitro sur des cellules mammaliennes lors d'analyses sur des antibiotiques apparentés (tétracyclines).

Appareil digestif

On a signalé des cas de lésions de l'œsophage (œsophagite et ulcération de l'œsophage), parfois graves, chez des patients recevant de la doxycycline. Il faut recommander aux patients de prendre **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** avec un verre d'eau entier, puis de rester à la verticale (debout ou assis le dos droit) et de s'abstenir de s'allonger dans les 2 heures suivantes. Si des symptômes comme la dysphagie ou une douleur rétrosternale apparaissent, il faut faire cesser le traitement par **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et chercher la présence d'une lésion de l'œsophage (*voir* **PRÉCAUTIONS**, **EFFETS INDÉSIRABLES**, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** *et* **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**).

Il ne faut pas prescrire **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** aux patients ayant des anomalies de l'œsophage, comme une sténose ou une achalasie.

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibiotiques, sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Peau et annexes

On a observé des réactions de photosensibilité qui se manifestaient par des coups de soleil disproportionnés au degré d'exposition, chez certains sujets qui prenaient des tétracyclines. Il faut mettre en garde les patients susceptibles de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets de la possibilité de cette réaction avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, et interrompre le traitement dès l'apparition d'un érythème cutané (*voir* **PRÉCAUTIONS**, **EFFETS INDÉSIRABLES** *et* **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**). Il faut recommander aux patients qui prennent **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** d'utiliser un filtre solaire ou un écran solaire total avant de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité associées à l'emploi de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, y compris les suivantes : réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, dyspnée, tachycardie, hypotension, péricardite, urticaire, éruption cutanée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Certaines de ces réactions étaient graves. En cas de réaction allergique, il faut interrompre l'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et prescrire un traitement approprié.

L'emploi de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** a été associé à l'apparition de réactions auto-immunes, dont les suivantes : aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, éruption cutanée, œdème périphérique, arthralgie, myalgie et maladie sérique. Si l'on soupçonne une réaction auto-immune, il faut interrompre l'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, évaluer la fonction hépatique ainsi que la présence d'anticorps antinucléaires et réaliser un hémogramme et d'autres tests appropriés.

Fonction rénale

L'effet anti-anabolique des tétracyclines peut causer une élévation du taux d'azote uréique sanguin. Selon les résultats des études menées jusqu'à maintenant, l'emploi de la doxycycline n'a pas entraîné d'effet anti-anabolique chez les patients présentant une atteinte rénale.

Administration durant la grossesse

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus (*voir plus haut la rubrique* **MISES EN GARDE** *au sujet de la formation des dents*).

Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que les tétracyclines traversent la barrière placentaire ; on les retrouve donc dans les tissus fœtaux. Elles peuvent exercer un effet toxique sur le fœtus en pleine croissance (souvent relié à un retard du développement des os). On a également observé des signes de tératogenèse chez des animaux traités au début de la gestation.

Administration durant l'allaitement

Les tétracyclines sont excrétées dans le lait maternel. Par conséquent, l'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent (*voir plus haut la rubrique* **MISES EN GARDE** *au sujet de la formation des dents*).

Administration chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants

L'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** chez les enfants de moins de 8 ans n'est pas recommandée, étant donné que son innocuité n'a pas été établie chez ces patients (*voir plus haut la rubrique* **MISES EN GARDE** *au sujet de la formation des dents*).

Comme les autres tétracyclines, l'hyclate de doxycycline forme un complexe stable avec le calcium dans les tissus ostéogènes. On a observé une baisse du taux de croissance du péroné, chez des prématurés qui ont reçu des doses orales de 25 mg/kg aux 6 heures. Cet effet a disparu avec l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS

Dans les études cliniques effectuées jusqu'ici chez les sujets atteints d'une dysfonction rénale, l'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) n'a pas été associée à une augmentation de la concentration plasmatique ni de la demi-vie plasmatique de ce médicament. On peut donc administrer à ces malades la posologie normale de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. Même si on n'a observé aucune augmentation de la toxicité chez ces patients, il faut envisager la possibilité d'un accroissement de la toxicité hépatique ou autre, jusqu'à ce qu'on dispose de plus de données sur la biotransformation de la doxycycline en pareilles circonstances.

Il faut éviter d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** en même temps que des agents hépatotoxiques.

L'administration d'antibiotiques peut provoquer à l'occasion une prolifération de micro-organismes non sensibles à ces antibiotiques, y compris des levures; il est donc nécessaire de surveiller le malade.

Il faut informer les femmes en particulier que la prise de doxycycline s'accompagne d'un risque accru de candidose vaginale (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES** *et* **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**).

On a observé un bombement des fontanelles chez des nourrissons et une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes qui recevaient les doses thérapeutiques maximales recommandées. Le mécanisme responsable de ce phénomène n'est pas connu ; cependant, les signes et les symptômes ont disparu rapidement sans laisser de séquelles avec l'arrêt du traitement (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On a signalé des cas de lésions de l'œsophage, notamment d'œsophagite et d'ulcération de l'œsophage chez des patients recevant **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** par la voie orale. La plupart de ces patients avaient pris le médicament au coucher ou sans boire suffisamment de liquide (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En pareil cas, il faut cesser d'administrer

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS jusqu'à ce que les lésions de l'œsophage soient guéries. L'administration d'antiacides ou de cimétidine a procuré un certain soulagement dans ces cas. POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE LÉSIONS DE L'ŒSOPHAGE, RECOMMANDER AUX PATIENTS DE PRENDRE LES **CAPSULES VIBRAMYCIN** OU LES **COMPRIMÉS PELLICULÉS VIBRA-TABS** AVEC UNE QUANTITÉ SUFFISANTE DE LIQUIDE, EN SE TENANT DEBOUT OU ASSIS LE DOS DROIT. Il ne faut pas prendre **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** au coucher.

Au cours d'un traitement prolongé avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, on recommande d'évaluer périodiquement certaines fonctions organiques, y compris les fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique. Les épreuves d'évaluation de la fonction hépatique doivent être effectuées à intervalles réguliers chez les patients qui reçoivent de fortes doses du médicament durant de longues périodes.

Interactions médicamenteuses

On doit faire preuve de prudence au moment d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** à des patients qui prennent également des anticoagulants par la voie orale. Étant donné que les tétracyclines réduisent l'activité de la prothrombine plasmatique, il peut être nécessaire de réduire la posologie des anticoagulants chez ces patients.

Les antiacides qui renferment de l'aluminium, du calcium ou du magnésium entravent l'absorption de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**; ils ne doivent donc pas être administrés aux patients traités avec cet antibiotique.

L'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) en concomitance avec la prise d'alcool, d'un barbiturique, de phénytoïne ou de carbamazépine (inducteurs des enzymes hépatiques) a été associée à une baisse de la demi-vie plasmatique de la doxycycline, réduisant ainsi l'efficacité antibactérienne de cet antibiotique. Cet effet peut se prolonger plusieurs jours après avoir cessé de prendre la substance en cause. Par conséquent, on doit envisager la possibilité de modifier la posologie quotidienne de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** quand il est absorbé en même temps qu'un médicament inducteur d'enzymes ou de l'alcool.

On a observé que l'administration concomitante de sulfate ferreux abaissait la concentration plasmatique de la doxycycline administrée par voie orale et raccourcissait la demi-vie plasmatique de la doxycycline en injection intraveineuse. Lorsqu'on doit administrer du fer pendant un traitement avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, on recommande de respecter le plus long délai possible entre l'administration de chacun des médicaments.

On a observé que l'administration concomitante d'une dose de sous-salicylate de bismuth ou l'administration antérieure de doses multiples de cet agent réduisaient la biodisponibilité de la doxycycline prise par voie orale. En outre, on a observé que la concentration plasmatique maximale de la doxycycline diminuait de façon significative quand on administrait du sous-salicylate de bismuth 2 heures avant l'administration orale de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, alors que tel n'était pas le cas quand le sel de bismuth était administré 2 heures après **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. Pour cette raison, on déconseille de prendre du sous-salicylate de bismuth au cours d'un traitement par **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** par la voie orale.

Étant donné que les antibiotiques bactériostatiques peuvent entraver l'effet bactéricide de la pénicilline, on recommande d'éviter d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** ou toute autre tétracycline en association avec de la pénicilline.

On a rapporté à l'occasion que la prise concomitante d'une tétracycline et d'un contraceptif oral peut réduire l'efficacité de ce dernier.

L’administration concomitante de tétracyclines et de Penthrane (méthoxyflurane) a été associée à des cas de néphrotoxicité mortelle.

Interférence avec les épreuves de laboratoire
La doxycycline peut occasionner des élévations erronées des taux de catécholamines urinaires durant les épreuves de dosage fluorométrique.

EFFETS INDÉSIRABLES

APPAREIL DIGESTIF

Comme c'est le cas pour d'autres antibiotiques à large spectre administrés par voie orale ou parentérale, des troubles gastro-intestinaux tels que : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, stomatite, proctite et entérocolite peuvent se produire; mais il est rare que ces réactions soient assez ennuyeuses pour motiver l'arrêt du traitement avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline). Des douleurs abdominales, de la dyspepsie (brûlures d'estomac, gastrite), des cas de colite pseudomembraneuse, de la diarrhée à *C. difficile* et des lésions inflammatoires (avec prolifération de *Candida*) de la région anogénitale ont également été rapportés. Comme la doxycycline est pratiquement tout absorbée après son administration par voie orale, les effets indésirables sur le tube digestif inférieur, particulièrement la diarrhée, sont peu fréquents.

On a signalé des cas d'œsophagite et d'ulcération de l'œsophage, parfois graves, chez des patients traités avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) sous forme de capsules ou de comprimés (*voir* **MISES EN GARDE***,* **PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** *et* **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**).

SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Bouffées vasomotrices.

HYPERSENSIBILITÉ

Des réactions d'hypersensibilité telles que : urticaire, œdème angioneurotique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, purpura rhumatoïde, dyspnée, hypotension, péricardite, œdème périphérique, maladie sérique, tachycardie et aggravation d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées.

PEAU ET ANNEXES

Des éruptions maculopapuleuses et érythémateuses, des réactions de photosensibilité, une photo-onycholyse, de l'érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont également été signalés. Des cas peu fréquents de dermatite exfoliatrice ont été rapportés (*voir* **MISES EN GARDE**, Peau et annexes).

APPAREIL LOCOMOTEUR

Arthralgie et myalgie.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Céphalées, bombement des fontanelles chez les nouveau-nés et hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte (*voir* **PRÉCAUTIONS**). Des symptômes liés à l'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés, notamment la vision trouble, le scotome et la diplopie. Des cas de perte de vision permanente ont aussi été signalés.

FOIE ET VOIES BILIAIRES

On a rapporté des cas d'hépatoxicité (y compris d'insuffisance hépatique, d'hépatite auto-immune et de cholestase) et de dysfonctionnement hépatique. Comme pour les autres tétracyclines, on a signalé des cas d'hépatite et d'élévation des concentrations d'ASAT ou d'ALAT; l'importance de telles réactions reste inconnue.

SYSTÈME SANGUIN

Anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, éosinophilie et leucopénie.

SYSTÈME IMMUNITAIRE

Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux.

AUDITION ET APPAREIL VESTIBULAIRE

Acouphènes.

EXAMENS (analyses de la fonction rénale)

On a rapporté des cas d'augmentation du taux d'azote uréique sanguin (apparemment proportionnelle à la dose).

APPAREIL GÉNITO-URINAIRE

Candidose vaginale (*voir* **PRÉCAUTIONS**).

AUTRES

On a signalé une coloration brune ou noire de la thyroïde visible au microscope à la suite de l'administration de longue durée de tétracyclines. Aucune anomalie de la fonction thyroïdienne n'a été rapportée à ce jour (*voir* **TOXICOLOGIE**, Toxicité subaiguë).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Nous n'avons aucun renseignement précis sur les symptômes ni sur le traitement du surdosage avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline). En cas de surdosage, il faut interrompre l'administration du médicament. Ainsi, le traitement devrait être symptomatique. On peut envisager un lavage d'estomac en cas de surdosage avec la forme orale du médicament. La dialyse ne modifie pas la demi-vie sérique du médicament; par conséquent, cette intervention n'est pas utile pour traiter un surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

SI ON DÉPASSE LA DOSE RECOMMANDÉE, ON AUGMENTE LE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES.

Adultes Dans la plupart des infections causées par des germes sensibles, on recommande une dose d'attaque de 200 mg de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** par voie orale, en une seule prise, le premier jour, suivie d'une dose d'entretien de 100 mg, une fois par jour, administrée chaque jour au même moment.

Dans le cas d'infections plus graves (en particulier d'une infection chronique des voies urinaires), il faut administrer une dose de 200 mg par jour durant tout le traitement.

Il faut poursuivre le traitement pendant au moins 24 à 48 heures après la disparition des symptômes et de la fièvre. Toutefois, il est à noter que la concentration antibactérienne efficace se maintient habituellement pendant 24 à 36 heures après l'arrêt du traitement avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**.

Dans les infections streptococciques, on doit poursuivre le traitement pendant 10 jours pour prévenir l'apparition du rhumatisme articulaire aigu ou d'une glomérulonéphrite.

Dans les infections gonococciques aiguës et non compliquées, on recommande d'administrer 200 mg immédiatement et 100 mg durant la soirée, le premier jour, et de poursuivre le traitement avec 100 mg, 2 f.p.j., pendant 3 jours.

Dans les infections non compliquées de l'urètre, de l'endocervix ou du vagin chez l'adulte, qui sont associées à *Chlamydia trachomatis* et à *Ureaplasma urealyticum*, administrer par la voie orale 100 mg, 2 f.p.j., pendant au moins 10 jours.

Dans les cas de dysfonction rénale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie recommandée.

ADMINISTRATION

Pour réduire le risque de malaises gastriques, il faut prendre les capsules VIBRAMYCIN et les comprimés pelliculés **VIBRA-TABS/VIBRA-TABS** avec un repas ou juste après. Comme les antiacides et les produits qui contiennent du fer entravent l'absorption du médicament, il ne faut pas les prendre en même temps que **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS.**

Il faut indiquer aux patients de prendre les capsules **VIBRAMYCIN** et les comprimés pelliculés **VIBRA-TABS** avec un verre d'eau entier, de rester à la verticale (debout ou assis le dos droit) après avoir pris le médicament et de s'abstenir de s'allonger dans les 2 heures suivantes.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

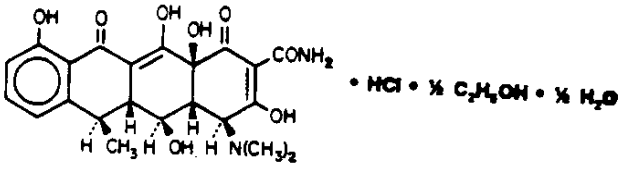
CHIMIE

Marques déposées : **CAPSULES VIBRAMYCIN**
COMPRIMÉS PELLICULÉS VIBRA-TABS

Dénomination commune : hyclate de doxycycline

Dénomination chimique : hémiéthanol hémihydrate de chlorhydrate de diméthylamino-4 pentahydroxy-3,5,10,12,12a méthyl-6 dioxo-1,11 octahydro-1,4,4a,5,5a,6,11,12a naphtacènecarboxamide-2-(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS) ou α-6-désoxy-5-oxytétracycline

Formule développée :



Formule moléculaire : $(C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl)_2 \cdot C_2H_5OH \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 1025,89

Description

L'hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune pâle qui ne dégage essentiellement aucune odeur de solvant. Elle est soluble dans l'eau et son pH (1 %, H_20) se situe entre 2 et 3. Elle se décompose, sans subir de fusion, à 201 °C.

Composition

CAPSULES VIBRAMYCIN : Chaque capsule en gélatine dure, de couleur bleue, renferme de l'hyclate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Elle renferme également de la cellulose microcristalline et du stéarate de magnésium-laurylsulfate de sodium. La capsule même (l'enveloppe) se compose de gélatine, de bioxyde de soufre, de bioxyde de titane et de bleu n° 1 (F.D.C.). Le médicament est présenté en flacon de matière plastique (polyéthylène à haute densité) renfermant 50 capsules.

COMPRIMÉS PELLICULÉS VIBRA-TABS : Chaque comprimé recouvert d'une pellicule orange renferme de l'hyclate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Il renferme également de la cellulose microcristalline, de l'éthylcellulose, de l'hypromellose, du stéarate de magnésium-lauryl- sulfate de sodium, du propylèneglycol, du talc, du bioxide de titane, du jaune n° 6 (F.D.C.) et de l'hydroxyde d'aluminium. Les comprimés pelliculés sont présentés en flacons de matière plastique (polyéthylène à haute densité) de 100 comprimés.

PRÉSENTATION

FORMES PHARMACEUTIQUES

CAPSULES VIBRAMYCIN à 100 mg : capsules bleues de gélatine dure portant l'inscription « VIBRA/PFIZER 095 » à l'encre noire et renfermant de l'hyclate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Flacons de 50 capsules.

COMPRIMES PELLICULÉS VIBRA-TABS à 100 mg : comprimés pelliculés de couleur orange renfermant de l'hyclate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Flacons de 100 comprimés.

CONSERVATION

Les **CAPSULES VIBRAMYCIN** (hyclate de doxycycline) à 100 mg et les comprimés **VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) à 100 mg craignent la lumière. Conserver entre 15 et 30 °C. Délivrer dans un contenant opaque.

MICROBIOLOGIE

La doxycycline est un antibiotique à large spectre ; son activité a été démontrée in vitro contre les germes Gram-, les germes Gram+ et divers autres micro-organismes ci-dessous :

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis (albus)
Streptococcus fæcalis

Streptococcus pneumoniæ
Streptococcus viridans
Listeria monocytogenes
Corynebacterium diphteriæ
Bacillus anthracis
Bacillus subtilis
Neisseria gonorrhoeæ
Neisseria catarrhalis
Escherichia coli
Aerobacter ærogenes
Klebsiella pneumoniæ
Streptococcus pyogenes
Salmonella typhimurium
Salmonella typhi
Salmonella enteriditis
Shigella sonnei
Shigella flexneri
Pseudomonas æruginosa
Hæmophilus influenzæ
genre *Serratia*
genre *Brucella*
genre *Proteus*
genre *Pasteurella*
Mycoplasma pneumoniæ
Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum

Les médicaments qui appartiennent au groupe des tétracyclines ont un spectre antimicrobien très similaire et le phénomène de résistance croisée entre ces médicaments est courant.

ÉPREUVE DE SENSIBILITÉ

Le **TABLEAU 1** présente les critères d'interprétation des antibiogrammes par la méthode des disques de Kirby-Bauer (disque de 30 μg de doxycycline) et par la méthode de dilution.

TABLEAU 1

ÉPREUVE DE SENSIBILITÉ

	DIAMÈTRE DE LA ZONE (disque de 30 μg de doxycycline) mm	C.M.I. mg/L
Sensible	≥ 16	≤ 4
Moyennement sensible	13 à 15	8
Résistant	≤ 12	≥ 16

PHARMACOLOGIE

Comme l'indique le **TABLEAU 2**, les concentrations plasmatiques de la doxycycline, administrée par la voie orale, sont similaires à celles de la doxycycline administrée par la voie intraveineuse, à des doses équivalentes. Les concentrations plasmatiques maximales ont été légèrement plus élevées et ont été atteintes plus rapidement après l'administration intraveineuse comparativement à l'administration orale (*voir le* **TABLEAU 2**).

TABLEAU 2

Concentrations plasmatiques (mg/L) après l'administration orale ou la perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (0,5 mg/mL) d'une dose quotidienne totale de 200 mg d'hyclate de doxycycline, le premier jour (100 mg aux 12 heures), et d'une dose de 100 mg les deuxième et troisième jours (22 volontaires de sexe masculin par groupe).

Temps (h:min)	Concentration plasmatique moyenne sol. i.v.	Concentration plasmatique moyenne capsules	*p*
———	———	———	
0:05	2,455	0,000	< 0,001
1:00	1,608	1,206	< 0,01
2:00	1,551	1,643	
3:00	1,421	1,482	
16:00	1,131	1,124	
11:00	0,800	0,815	
———	———	———	
13:00	2,397	1,107	< 0,001
15:00	2,130	2,000	
24:00	1,468	1,663	0,088
———	———	———	
35:00	1,734	1,725	
48:00	1,159	1,078	
———	———	———	
48:05	3,658	1,124	< 0,001
49:00	2,945	2,147	< 0,001
50:00	2,848	2,406	0,056
51:00	2,760	2,436	
54:00	2,150	1,989	
59:00	1,665	1,516	
72:00	1,021	0,945	
83:00	0,700	0,709	
96:00	0,426	0,399	
107:00	0,247	0,234	
ASC (mg·h/L) 0 - 107 h	Aire moyenne (sol. i.v.) 138	Aire moyenne (capsules) 128	

Lorsqu'il n'est pas indiqué, $p > 0,10$.

——— correspond à l'heure de l'administration du médicament.

La doxycycline a été rapidement et presque complètement absorbée à la suite de l'administration par la voie orale. L'absorption de la doxycycline n'a pas été altérée de façon significative par l'ingestion d'aliments ou de lait (*voir le* **TABLEAU 3**).

TABLEAU 3

Effet des aliments ou du lait sur l'absorption d'une seule dose de 100 mg d'hyclate de doxycycline administrée par la voie orale (5 volontaires de sexe masculin par groupe).

CONCENTRATION PLASMATIQUE MOYENNE (mg/L)			
Heure	Petit déjeuner	À jeun	200 mL de lait
0	0	0	0
1	0,966	1,004	1,081
2	1,188	1,377	1,325
3	1,269	1,296	1,244
5	1,036	1,133	1,046
8	0,973	0,936	0,885
12	0,738	0,801	0,686
24	0,498	0,528	0,475

Le taux de fixation protéique de la doxycycline est d'environ 93 % et sa demi-vie plasmatique est de 18 heures. La doxycycline est éliminée dans l'urine (environ 35 à 40 % de la dose administrée) et dans la bile. Le volume de distribution est de 0,7 L/kg environ. L'hémodialyse n'altère pas la demi-vie plasmatique.

Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, le taux d'excrétion rénale de la doxycycline est d'environ 40 % en 72 heures (clairance de la créatinine : 75 mL/min). Ce taux d'excrétion peut baisser jusqu'à 1 à 5 % en 72 heures chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min). La demi-vie plasmatique de la doxycycline n'augmente pas et le médicament ne s'accumule pas non plus dans le sang des patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

TOXICOLOGIE

Hyclate de doxycycline

a) Toxicité aiguë

L'étude de la toxicité aiguë de l'hyclate de doxycycline, administré par les voies orale et parentérale, chez la souris, le rat et le chien, a fourni les données suivantes :

	DL_{50} (limites de confiance : 95 %)	
	orale mg/kg	i.v. mg/kg
Souris	1900 (1696 à 2128)	241 (230 à 253)
Rat	> 2000	228 (202 à 258)
Chien	> 500	> 100

La DL_{50} de la doxycycline administrée par la voie intrapéritonéale à des ratons en sevrage est de 262 (222 à 309); chez des nouveau-nés, elle est de 300 (275 à 327) mg/kg.

b) Toxicité subaiguë

Des études de toxicité subaiguë ont été effectuées chez le rat, le hamster, le chien et le singe pendant une durée de 1 à 2½ mois. La doxycycline a produit une fluorescence jaune à l'ultraviolet des os, des dents, des reins ou du foie chez toutes ces espèces animales. Chez le rat, l'administration de doses s'élevant jusqu'à 500 mg/kg/j pendant 30 jours, n'a entraîné aucun effet toxique. Chez le hamster, l'administration de 500 ou de 250 mg/kg/j a entraîné une perte de poids et une mort prématurée ; par contre, 50 mg/kg pendant 30 jours se sont révélés non toxiques. Chez le chien, l'administration de 250 mg/kg/j pendant 1 mois a entraîné un changement de couleur de la thyroïde, l'apparition de granulations intracytoplasmiques dans les acinus folliculaires et la formation occasionnelle de substances amorphes dans la colloïde du follicule thyroïdien.

Certaines modifications biochimiques, fonctionnelles et histologiques sont apparues dans le foie chez le chien (mais non chez le rat, le hamster ni le singe) après l'administration pendant 30 jours de 250 et de 50 mg/kg/j, mais non après celle de 25 mg/kg/j. Les

altérations biochimiques du sang comprenaient une élévation de la phosphatase alcaline et de l'ALAT, ou une rétention de la BSP ; les altérations histologiques se limitaient à une prolifération des canalicules biliaires, à des formations intracytoplasmiques dans l'hépatocyte et à une tuméfaction des cellules de Kupffer avec granulations APS-positives. Ces altérations survenues chez le chien ont disparu après le retrait du médicament.

Chez des singes ayant reçu de la doxycycline à raison de 25 et de 50 mg/kg/j pendant 1½ mois à 2½ mois, le foie, les reins et les os ont montré une légère fluorescence jaune à l'ultraviolet; en outre, la thyroïde renfermait une petite quantité de granulations intracytoplasmiques.

c) Toxicité chronique

Au cours d'une étude de 18 mois portant sur la toxicité chronique chez le rat, la doxycycline a été administrée dans la ration alimentaire quotidienne à raison de 500, 250, 50 ou 0 mg/kg. Au cours du deuxième tiers de cette étude, certains rats qui recevaient 500 mg/kg/j ont accusé une légère réduction du gain pondéral. Chez les rats ayant reçu la doxycycline pendant 6, 12 ou 18 mois, quelle que fût la dose administrée, les os, les dents ou les reins révélaient, comme d'habitude, une fluorescence jaune à l'ultraviolet. Chez les rats ayant reçu pendant 12 mois 500 ou 250 mg/kg/j, de même que chez les rats traités pendant 18 mois, quelle que fût la dose administrée, on a constaté une coloration de la thyroïde, de brun foncé à brun pâle. La seule autre altération ayant été observée était une diminution du glycogène hépatique chez 4 rats ayant reçu pendant 12 mois la plus forte dose à l'étude.

La doxycycline a été administrée à des beagles, à raison de 10 ou de 100 mg/kg, 6 jours par semaine. À la suite de l'administration de 100 mg/kg/j, on a observé une hausse modérée à marquée de la phosphatase alcaline et de l'ALAT (parfois de l'ASAT). L'un des 2 chiens ayant reçu 100 mg/kg/j accusait une légère prolifération des canalicules biliaires et des inclusions hépatocellulaires après 5 mois (biopsie) et après 12 mois (autopsie). Chez le chien, l'administration de 100 mg/kg/j pendant des périodes de 5 et de 12 mois, et celle de 10 mg/kg/j pendant 12 mois, ont entraîné respectivement une coloration noire et une coloration brunâtre de la thyroïde, ainsi que l'apparition de granulations

intracytoplasmiques. D'autres altérations sont apparues chez le chien, qui comprenaient une vasodilatation et des foyers de nécrose sur la muqueuse du pylore et de la grosse tubérosité gastrique, ainsi qu'une fluorescence jaune des dents et des os à l'ultraviolet à la posologie de 100 mg/kg/j.

D'autres groupes comprenant chacun 4 beagles ont reçu la doxycycline à raison de 5, de 1 ou de 0 mg/kg/j pendant 6 mois. L'altération résultante se réduisait à une légère élévation de l'ALAT, constatée après 180 jours de traitement chez 3 chiens ayant reçu 5 mg/kg.

Au cours d'une étude de la toxicité chronique, d'une durée de 1 an, des rhésus ont été répartis en groupes de 4 recevant soit 0, 5, 25 ou 50 mg/kg/j de doxycycline par voie orale ; 100 mg/kg ont produit des symptômes gastro-intestinaux graves, tels le vomissement et la diarrhée, par exemple. L'un des 4 singes recevant 50 mg/kg/j a accusé des signes occasionnels d'anorexie et de diarrhée pendant les 6 premiers mois de l'étude.

À l'autopsie, les altérations pathologiques importantes observées chez les singes ayant reçu 50 mg/kg/j pendant 1 an, étaient 1) à l'œil nu, une coloration brun très pâle de la thyroïde chez l'un des 4 singes, et 2) au microscope, des inclusions cytoplasmiques brunâtres dans les cellules acineuses des follicules thyroïdiens chez 3 des 4 singes. Les os et la dentine révélaient, à l'ultraviolet, une fluorescence légère à modérée.

Lors d'une autre étude, 2 singes ont reçu 25 mg/kg/j de doxycycline, l'un pendant 6 mois et l'autre pendant 8 mois. À l'autopsie, les examens macroscopique et histopathologique ont révélé, au rayonnement ultraviolet, une légère fluorescence jaune de l'endoste et du périoste et, au microscope, la présence d'une faible quantité de granulations intracytoplasmiques dans les cellules acineuses des follicules thyroïdiens.

Les faits essentiels qui se dégagent de ces études de la toxicité chronique peuvent se résumer comme suit :

1) Changement de couleur de la thyroïde et granulations intracytoplasmiques dans les cellules acineuses du follicule. Il semble toutefois que la fonction thyroïdienne ne soit

pas altérée. Ce phénomène paraît résulter de l'interaction de l'antibiotique avec le système d'iodation de la glande.

2) Coloration jaune des os et des dents, que l'on croit attribuable à la formation d'un complexe tétracycline - calcium - phosphate.

Néanmoins, la doxycycline était bien tolérée par le rat et par le singe à des posologies qui s'élevaient même à 500 et à 50 mg/kg/j respectivement, pendant des périodes de 18 et de 12 mois. Chez le chien, cependant, l'administration renouvelée et quotidienne de fortes doses de doxycycline par voie orale peut entraîner certaines altérations histopathologiques et fonctionnelles du foie, lesquelles sont réversibles après le retrait du médicament. Il faut noter qu'aucun effet hépatique indésirable n'a été observé chez le hamster (1 mois), le rat (18 mois) ni le singe (12 mois) ayant reçu respectivement 500, 500 et 50 mg/kg/j. Par conséquent, et devant le fait que les vastes études cliniques que nous avons réalisées chez l'homme n'ont révélé aucune toxicité notable, nous croyons que le phénomène ci-dessus est propre à une espèce animale, en l'occurrence le chien.

d) Études sur la reproduction et la tératologie

La doxycycline n'a pas d'effet tératogène chez le rat, le lapin ni le singe.

La doxycycline a été administrée à des rats par gavage à raison de 50 et de 250 mg/kg/j, avant et pendant 2 périodes de gestation consécutives. Aucun signe n'a révélé que la doxycycline aurait pu altérer la reproduction chez le rat.

La doxycycline a été administrée à des lapines gravides – albinos de Nouvelle-Zélande – par voie orale et à raison de 8 ou de 40 mg/kg/j, à compter du 8^{e} jusqu'au 16^{e} jour de gestation. Un cas de spina bifida et un cas d'anencéphalie partielle sont apparus respectivement dans la portée du groupe témoin et dans celle du groupe recevant 8 mg/kg ; on croit que ces manifestations sont spontanées et provoquées par l'administration du médicament.

Au cours d'études tératologiques effectuées auprès d'un nombre restreint de singes, la doxycycline, administrée à raison de 1 à 50 mg/kg/j, n'a produit aucun effet tératogène.

Monohydrate de doxycycline

Lorsque du monohydrate de doxycycline à l'état pur a été administré dans une suspension aqueuse à 10 %, la DL_{50} orale chez la souris albinos mâle s'est révélée supérieure à 5000 mg/kg.

Hyclate de doxycycline avec acide ascorbique

Les études effectuées chez la souris et le rat révèlent que la DL_{50} de **VIBRAMYCIN I.V.** (doxycycline) est de 75 mg/kg chez la souris et de 88 mg/kg chez le rat. La préparation **VIBRAMYCIN I.V.** était alors constituée d'hyclate de doxycycline, équivalant à 100 mg de doxycycline, et de 480 mg d'acide ascorbique, sous forme de poudre stérile.

Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été observé chez des chiens ayant reçu **VIBRAMYCIN I.V.** sous forme d'une solution à 0,5 %, administrée à un débit de 1 mg/kg/min et suivant une posologie de 5 mg/kg, 20 à 21 fois par jour. Chez des chiens qui avaient reçu **VIBRAMYCIN I.V.** à raison soit de 10 mg/kg de poids vif, 14, 16 ou 17 fois par jour, soit de 300 mg, 4 fois par jour en perfusion de 60 minutes, ou encore de 300 mg sous une forme dégradée, on a constaté une hausse des taux sériques de la phosphatase alcaline et de l'ALAT. Aucune cause morphologique n'a pu être établie pour expliquer la hausse de ces enzymes, bien que l'on ait constaté une prolifération modérée des canalicules biliaires chez l'un des 2 chiens recevant **VIBRAMYCIN I.V.** sous une forme dégradée et à raison de 4 perfusions par jour.

Chez 8 chiens ayant reçu **VIBRAMYCIN I.V.** à raison de 10 mg/kg/j (solution à 0,5 %), 5 des 24 vaisseaux ayant servi à l'injection intraveineuse ont montré des signes de thrombose avec recanalisation.

Chez 2 chiens ayant reçu **VIBRAMYCIN I.V.** sous une forme dégradée (30 mg/kg - solution à 0,5 %), une thrombose est apparue à 3 points d'injection sur 6. Par contre, chez 6 chiens (18 points d'injection) ayant reçu **VIBRAMYCIN I.V.** à raison de 5 mg/kg de poids vif, sous forme d'une solution à 0,5 % administrée à un débit de 1 mg/kg/min (environ 1 mL/min), aucune thrombose n'est apparue aux points d'injection.

Les études effectuées à ce jour indiquent que le chien peut tolérer une dose maximale de **VIBRAMYCIN I.V.** de 5 mg/kg/j pendant 21 jours consécutifs, lorsque cette dose est administrée à un débit de 1 mg/kg/min et à partir d'une solution à 0,5 %.

BIBLIOGRAPHIE

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS EN GÉNÉRAL

1. AITCHISON, W.R.C., I.W.B. GRANT et J.C. GOULD. «Treatment of acute exacerbations in chronic bronchitis», *Brit J Clin Pract*, 1968, vol. 22, p. 343-345.

2. BARTEAUX, J.W. «Clinical experience with doxycycline, a new tetracycline», *Intl J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1968, vol. 1, p. 404-405.

Rapports d'essais cliniques, division médicale, Pfizer Canada inc., Montréal

1. COLEMORE, J.P., B. BRADEN et R. WILKERSON. «Effectiveness of doxycycline treatment in chronic urinary tract infections», *Antimicrob Agents Chemother*, 1966, p. 118-120.

2. DOMESCIK, G., D.G. McLONE, A. SCOTTI et D.M. MACKEY. «Use of a single dose of doxycycline monohydrate for treating gonorrheal urethritis in men», *Public Health Reports*, 1969, vol. 84, p. 182-183.

3. GALLAI, Z., L. SYLVESTRE et J.P. BREAULT. «Doxycycline in the treatment of acute gonorrhea in couples», présenté lors du *6^{e} Congrès international de chimiothérapie*, du 11 au 14 août 1969, à Tokyo, Japon.

4. GALLAI, Z., L. SYLVESTRE et J.P. BREAULT. «Instant treatment of acute gonococcal urethritis with doxycycline», présenté lors du *Deuxième Congrès mondial de l'Int. Soc. of Tropical Dermatology*, du 16 au 18 août 1969, Kyoto, Japon.

5. GROSSAN, M. «Management of infections of the ear, nose & throat with a new tetracycline antibiotic: doxycycline», *EENT Month*, 1968, vol. 47, p. 321-324.

6. HANY, A., J. PETITE, M. ROBERT et J. FABRE. «La doxycycline en clinique (fre)», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.), p. 59-63.

7. HINTON, N.A., «The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora», *Curr Ther Res*, 1970, vol. 12, p. 341-352.

8. HUANG, N.N., K. SHENG et N. BASAVANAND. «Doxycycline treatment of children with cystic fibrosis of pancreas», *Antimicrob Agents Chemother*, 1966, p. 127-133.

9. ISENBERG, HENRY D. «*In vitro* activity of doxycycline against bacteria from clinical material», *Appl Microbiol*, 1967, vol. 15, n° 5, p. 1074-1078.

10. KALFOPOULOS, P. et coll. «Absorption digestive de la doxycycline chez l'homme comparée à celle des autres tétracyclines», *Polyclinique de Médecine (Pr J Fabre) et Clinique médicale thérapeutique (Pr RS Mach) de l'Université de Genève*,

11. LASSUS, A. «The treatment of gonorrhea with doxycycline as a single dose», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13, n° 6, p. 366-368.

12. LUNDBERG, C., K. GULLERS et A.S. MALMBORG. «Antibiotics in sinus secretions», *Lancet*, 1968, vol. 2, p. 107-108.

13. MIGLIARDI, J.R. et M. SCHACH VON WITTENAU. «Pharmacokinetic properties of doxycycline in man», *Proceedings of the 5th Intl Cong of Chemother*, Vienne, 1967, p. 167-172.

14. MONNIER, J., R. BOURSE et J. ONFRAY. «Doxycycline: *in vitro* bacteriostatic activity and serum levels in man», *Antibiotica*, 1966, vol. 4, p. 268-282.

15. NEUVONEN, P.J., G. GOTHONI, R. HACKMAN et K.A.F. BJORKSTEN. «Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man», *Brit Med J*, 1970, vol. 4, p. 532--534.

16. PANKEY, G.A., «Sinusitis», *Current Therapy 1971*, édit. HOWARD F. CONN., M.D., W.B. Saunders Co., Toronto, p. 125-127.

17. ROBERGE, R. et W. LACHANCE. «Etude de la doxycycline en clinique et en laboratoire», *Saguenay Méd*, 1968, vol. 15, p. 101-107.

18. ROSENBLATT, J.E., J.E. BARRETT, J.L. BRODIE et W.M. KIRHY. «Comparison of *in vitro* activity and clin. pharm. of doxycycline and other tetracyclines», *Antimicrobial Agents Chemother*, 1966, vol. 6, p. 134-141.

19. SCHACH VON WITTENAU, M. «Some pharmacokinetic aspects of doxycycline metabolism in man», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.) p. 41-50.

20. STEIGBIGEL, N.H., C.W. REED et M. FINLAND. «Susceptibility of common pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics *in vitro*», *Amer J Med Sci 1968*, vol. 255, p. 179-195.

21. SYLVESTRE, L. et Z. GALLAI. «Traitement minute de la gonorrhée par un nouveau dérivé de l'oxytétracycline: la doxycycline», *Union Méd Can*, 1968, vol. 97, p. 639-640.

22. SYLVESTRE, L. et Z. GALLAI. «Instant treatment of gonorrhea with a new oxytetracycline derivative: doxycycline», (rapport préliminaire), *Intl Clin Pharm Ther Toxicol*, 1968, vol. 1, p. 401-403.

23. WILLIAMSON, G.M. «Laboratory studies of Vibramycin (doxycycline)», colloque international intitulé «New resource in antibiotic therapy: doxycycline», Buenos Aires, 14 et 15 juin 1967.

24. WILLIAMSON, G.M. «The *in vitro* activity of Vibramycin (doxycycline)», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.), p. 1-6.

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS ET L'INSUFFISANCE RÉNALE

1. EDEL. «Doxycycline in renal insufficiency», *VI^e Congrès intern. de chimiothérapie*, Tokyo, août 1969.

2. FABRE, J., J.S. PITTON et J.P. KUNZ. «Distribution and excretion of doxycycline in man», *Chemotherapy*, 1966, vol. 11, p. 73-85.

3. FABRE, J., J.S. PITTON, C. VIRIEUX, F.L. LAURENCET, J.P. BERNHARDT et J.C. GODEL. «Doxycycline absorption, distribution of a new broad-spectrum antibiotic in man», *Schweiz Med Wochenschr*, 1967, vol. 97, n° 28, p. 915-924 (traduction).

4. FABRE, J. «Médicaments et fonctions rénales», *Helv Med Acta*, 1967, vol. 47, n° 34, p. 24-41.

5. FABRE, J., J.P. KUNZ, C. VIRIEUX, J.L. LAURENCET et J.S. PITTON. «Le comportement de la doxycycline chez l'homme», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.),p. 23-40.

6. GIROMINI, M., R. WASEM, G. MÉRIER et J. FABRE. «Influence de l'anurie et des hémodialyses sur le comportement des antibiotiques», *Praxis*, 1969, vol. 38, p. 1181-1187.

7. LAURENCET, F.L. et J. FABRE. «Influence de l'insuffisance rénale sur le comportement de la doxycycline», *J Urol Nephrol*, 1968, vol. 74, p. 1038-1047.

8. LITTLE, P.J. et R.R. BAILEY. «Tetracyclines and renal failure», *N Z Med J*, 1970, vol. 72, p. 183-184.

9. MAHON, W.A., J.V.P. WITTENBERG et P.G. TUFFNEL. «Studies on the absorption and distribution of doxycycline in normal patients and in patients with severely impaired renal function», *Can Med Assoc J*, 1970, vol. 103, p. 1031-1034.

10. MÉRIER, G., F.L. LAURENCET, M. RUDHARDT, A. CHUIT et J. FABRE. «Behaviour of doxycycline in renal insufficiency», *Helv Med Acta*, 1969, vol. 35, p. 124-134.

11. PORPACZY, P. «Doxycyclin (Vibramycin) in renal insufficiency», *Wien Klin Wschr*, 1970, vol. 82, p. 710-714.

12. RITZERFELD, W., S. WESTERBOER et R. GELLER. «Doxycyclin in serum, dialysate and urine in patients with renal functional disease», *Intl J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1970, vol. 3, p. 325-329.

13. SCHACH VON WITTENAU, M. et T.M. TWOMEY. «The disposition of doxycycline by man and dog», *Chemotherapy*, 1971, vol. 16, p. 217-228.

14. SCHACH VON WITTENAU, M., T.M. TWOMEY et A.C. SWINDELL. «The disposition of doxycycline by the rat», *Chemotherapy*, 1971, vol. 17, n° 1, p. 26-39.

15. STEIN W, SCHOOG, M. et H.E. FRANZ. «Doxycycline serum levels in patients with renal insufficiency (Ger)», *Arzneim Forsch* (Recherche pharmacologique) 1969, vol. 19, p. 827-828.

16. «Vibramycin», *Pharmacology Actua*, septembre 1969, vol. 1, n° 8, p. 8.

17. ZECH, P. et J. TRAEGER. «Tolérance de la doxycycline dans l'insuffisance rénale sévère», *Lyon Méd*, 1969, vol. 222, p. 943-945.

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS CONTRE LA GONORRHÉE

1. CALDWELL, J.G., S. WESSLER et L.V. AVIOLI. «Current therapy of gonorrhea», *JAMA*, 1971, vol. 218, p. 714-717.

2. KETTERER, W.A. «Homosexuality and venereal disease», *Medical Aspects of Human Sexuality*, décembre 1971, vol. 1 n° 4, p. 43-50.

3. NEUMANN, H.H. et J.M. BAECKER. «Treatment of gonorrhea. Penicillin or tetracyclines?», *JAMA*, 1972, vol. 219, p. 471-474.

4. SMART, W.H. et A.C. LIGHTER. «Gonorrhea, the silent epidemic», *Exposition scientifique, 23e Congrès clinique de l'A.M.A.*, Denver, Colorado, du 30 novembre au 3 décembre 1969.

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS CONTRE LES INFECTIONS À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* ET À *UREAPLASMA UREALYTICUM*

1. CUNHA, B.A., J.B. COMER et M. JONAS. «Symposium on antimicrobial therapy: The tetracyclines», *Med Clin North Am*, 1982, vol. 66, no 1, p. 293-302.

2. Santé et Bien-être social Canada, Bureau d'épidémiologie. *Rapport hebdomadaire des maladies au Canada*, 1981, vol. 7, no 21, p. 101-108.

3. JAFFE, H.W. «Nongonococcal urethritis: Treatment of men and their sexual partners», *Rev Infect Dis*, 1982, vol. 4 (suppl. 6), p. S772-S777.

4. JOHANNISSON, G., A. SERNRYD et E. LYCKE. «Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to antibiotics *in vitro* and *in vivo*», *Sex Trans Diso*, 1979, vol. 6 no 2, p. 50-57.

5. LASSUS, A., R.L. PERKO, S. STUBB, R. MATTILA et E. JANSSON. «Doxycycline treatment of nongonococcal urethritis with special reference to T-strain mycoplasmas», *Br J Vener Dis*, 1971, vol. 47, p. 126-130.

6. McNEIL, P.J., N.J. FIUMARA, J.J. CALIANDO, S. BENES et W.M. McCORMACK, «Evaluation of doxycycline hyclate in the treatment of nongonococcal urethritis», *Sex Transm Dis*, 1981, vol. 8 (suppl. 2), p. 127-131.

7. ROOT, T.E., L.D. EDWARDS et P.J. SPENGLER. «Nongonococcal urethritis: A survey of clinical and laboratory features», *Sex Transm Dis*, 1980, vol. 7, no 2, p. 59-65.

9. SIBOULET, A., J.M. BOHBOT, F. CATALAN, A. SIBOULET et J. HENRY-SUCHET. «Les infections urétro-génitales à *Chlamydia trachomatis*», *Bull Mém Soc Méd*, Paris, 1982, n^{o} 4, p. 103-113.

10. THOMPSON, S.E., réd. «Urogenital chlamydial infections: an international perspective with a focus on doxycycline», compte rendu d'un colloque tenu conjointement avec le Deuxième Congrès mondial des maladies transmises sexuellement, Paris, juin 1986. *Clin Ther*, 1986, vol. 9 (suppl. A), p. 1-39.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Le présent dépliant contient des renseignements utiles sur **VIBRAMYCIN** (capsules d'hyclate de doxycycline) et **VIBRA-TABS** (comprimés pelliculés d'hyclate de doxycycline). Veuillez le lire attentivement avant de prendre ce médicament. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou de votre affection, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ATTENTION : Ce médicament a été prescrit à VOTRE intention. N'en donnez pas à d'autres personnes, même si elles présentent des symptômes semblables aux vôtres; ce médicament pourrait leur nuire.

Qu'est-ce que VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS?

Ce médicament porte le nom **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. Chaque comprimé contient 100 mg d'hyclate de doxycycline, son ingrédient médicinal. Chaque comprimé renferme aussi les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, éthylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium-lauryl-sulfate de sodium, propylèneglycol, talc, bioxide de titane, jaune n^{o} 6 (F.D.C.) et hydroxyde d'aluminium. Chaque capsule contient 100 mg d'hyclate de doxycycline, son ingrédient médicinal. Chaque capsule renferme aussi les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline et stéarate de magnésium-lauryl-sulfate de sodium. La capsule même (l'enveloppe) se compose de gélatine, de bioxyde de soufre, de bioxyde de titane et de bleu n^{o} 1 (F.D.C.).

Les comprimés **VIBRA-TABS** sont de couleur orange, plats et ronds.
Les capsules **VIBRAMYCIN** sont de couleur bleue et ont la forme habituelle d'une capsule.

Les raisons d'utiliser VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS

Votre médecin vous a prescrit **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** pour traiter une infection bactérienne.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS

Vous ne devez pas prendre **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** si :
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, aux tétracyclines ou à l'un des ingrédients non médicinaux cités au début du dépliant.

- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune chronique qui cause une faiblesse musculaire).

Avant de prendre VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS

Avant de commencer à prendre ce médicament vous devez informer votre médecin si :
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire. **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. La tétracycline peut passer dans le lait maternel.
- **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** est prescrit à un enfant et que votre enfant a moins de 8 ans. **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 8 ans.
- vous avez ou avez connu d'autres problèmes de santé, en particulier :
  - vous avez de la difficulté à avaler, ou avez un rétrécissement ou une obstruction de l'œsophage (le conduit qui relie la bouche à l'estomac)
  - vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous achetez sans ordonnance dans une pharmacie, un supermarché ou une boutique d'aliments santé.

La prise de VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS avec d'autres médicaments

- Il ne faut pas prendre **VIBRAMYCIN** et **VIBRA-TABS** avec de l'alcool, des barbituriques, de la phénytoïne, de la carbamazépine ou du méthoxyflurane*.

* Le méthoxyflurane n'est pas commercialisé au Canada.

Certaines substances médicamenteuses peuvent interagir avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. Si vous prenez les médicaments ci-dessous, votre médecin décidera peut-être d'en modifier la posologie ou le mode d'emploi, ou encore de les remplacer :

- anticoagulants pris par la bouche
- pénicilline
- subsalicylate de bismuth
- antiacides contenant de l'aluminum, du calcium ou du magnésium; ces agents diminuent l'absorption de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et ne devraient pas être prescrits à des patients prenant **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**
- produits qui contiennent du fer; ces agents devraient être pris à un autre moment que **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**
- contraceptifs oraux; **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** peut en diminuer l'efficacité

Comment prendre VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS

Les antibiotiques, y compris **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, ne doivent être utilisés que pour traiter les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales (p. ex. le rhume). Bien qu'il soit courant de se sentir mieux dès les premiers jours de traitement, il est important de continuer à prendre le médicament en suivant les instructions à la lettre. Si on omet de prendre des doses ou qu'on ne poursuit pas le traitement jusqu'à la fin, cela risque : (1) de réduire l'efficacité du traitement dans l'immédiat, et (2) d'augmenter la probabilité que la bactérie devienne résistante et ne puisse plus être éliminée par **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** ou d'autres antibiotiques dans le futur.

Suivez fidèlement les instructions de votre médecin en ce qui concerne les doses de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** que vous devez prendre et le moment où vous devez les prendre.

Il faut avaler **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, de préférence avec de la nourriture.

Quand prendre VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS

Il faut prendre **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** au moment d'un repas, ou après, avec un verre d'eau entier, pour éviter les risques d'irritation ou d'ulcération de l'œsophage (le conduit qui relie la bouche à l'estomac). Restez à la verticale (debout ou assis le dos droit), et ne vous allongez pas pendant au moins 1 à 2 heures, pour éviter une irritation directe de l'œsophage.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre médicament à l'heure prévue, prenez-le le plus rapidement possible à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, continuez à prendre votre médicament comme avant. Ne prenez jamais 2 doses à la fois.

Surdose

Il ne faut pas prendre un nombre plus élevé de comprimés ou de capsules que ce que votre médecin vous a prescrit.

En cas de surdose, téléphonez immédiatement à votre médecin, à votre pharmacien, ou à un **centre antipoison ou rendez-vous au service d'urgence le plus près**, même si vous n'avez pas de symptômes.

Utilisation appropriée de VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS

- Suivez toutes les recommandations du médecin à la lettre.
- Si vous apprenez que vous êtes enceinte, cessez immédiatement de prendre **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et consultez votre médecin.
- Si vous êtes sur le point de prendre un nouveau médicament, signalez à votre médecin et à votre pharmacien que vous prenez **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**.
- N'arrêtez pas de prendre votre médicament tant que votre médecin ne vous l'a pas indiqué, même si vous vous sentez mieux.
- N'utilisez pas **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** pour traiter un autre problème médical à moins d'avis contraire de votre médecin.

Effets secondaires et mesures à prendre

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS peut causer des effets secondaires, mais ils sont en général mineurs et temporaires. Cependant, certains effets peuvent être plus graves et nécessiter une intervention médicale. **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** peut causer les effets secondaires suivants : nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, douleurs abdominales, douleur en avalant ou difficulté à avaler, changement de couleur des dents, éruptions cutanées.

VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS peut augmenter la fréquence des candidoses vaginales (infection) et causer une hypertension intracrânienne (pression du sang élevée dans le cerveau).

Des réactions de photosensibilité et des coups de soleil ont été signalés chez certaines personnes traitées par des tétracyclines. Si vous prévoyez être exposé directement à la lumière du soleil, appliquez un écran solaire ou prenez d'autres mesures pour vous protéger. Évitez toute exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels. En cas de réaction phototoxique (p. ex. éruption cutanée), cessez de prendre votre médicament.

Si vous remarquez un des effets secondaires suivants lors de la prise de ce médicament, communiquez sans attendre avec votre médecin ou votre pharmacien :

- diarrhée, diarrhée aqueuse ou présence de sang dans les selles, accompagnées ou non de crampes à l'estomac et de fièvre; communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin.

Si vous éprouvez un des effets secondaires suivants lors de la prise de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, communiquez sans attendre avec votre médecin ou votre pharmacien et cessez de prendre le médicament :

- réaction allergique pouvant être accompagnée des symptômes suivants : difficulté à respirer, battements de cœur rapides, étourdissements, démangeaisons, éruptions cutanées et boursouflure de la peau.
- enflure des mains ou des pieds, douleurs musculaires ou articulaires et éruptions cutanées; ces symptômes peuvent être des signes de réaction auto-immune.

Si vous remarquez un effet inhabituel, ***quel qu'il soit***, pendant le traitement par **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS,** communiquez sans délai avec votre médecin ou votre pharmacien, même si vous pensez qu'il n'y a pas de lien entre cet effet et le médicament, et que cet effet ne figure pas sur la liste des effets énumérés dans ce dépliant.

Comment conserver VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS

Gardez le médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui figure sur l'emballage et l'étiquette.

Gardez toujours les médicaments hors de portée des enfants. Ce médicament pourrait leur nuire.